

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-152677  
(43)Date of publication of application : 11.07.1986

(51)Int.CI. C07D333/22  
C07D333/28  
C07D333/38  
C07D333/42

(21)Application number : 59-279429 (71)Applicant : SEITETSU KAGAKU CO LTD  
(22)Date of filing : 26.12.1984 (72)Inventor : KATO KUNIOKI  
KAWAMURA MASAO  
ITSUDA HIROSHI  
KANAZAWA TADASHI

## (54) PRODUCTION OF 2-HALOACETYLTHIOPHENE

### (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled compound useful as an intermediate raw material of pharmaceuticals, agricultural chemicals, etc., in high yield, by using an inexpensive lower alcohol as a solvent, and halogenating 2-acetylthiophene compound in the solvent, thereby promoting the reaction easily and facilitating the separation of the objective compound from the reaction mixture.

CONSTITUTION: The 2-haloacetylthiophene of formula II (X is Cl, Br or I) can be produced by halogenating the 2-acetylthiophene compound of formula I (R is H, halogen, 1W4C alkyl, nitro, carboxy or substituted phenyl) (e.g. 2-acetyl-5-chlorothiophene) with equimolar amount of a halogen such as Br<sub>2</sub> in a lower alcohol such as methanol at 20W90° C, and preferably adding water to the reaction system to promote the hydrolysis.

RE S COCH<sub>3</sub>

RE S COCH<sub>3</sub>

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-152677

⑬ Int.Cl.

C 07 D 333/22  
333/28  
333/38  
333/42

識別記号

府内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)7月11日

8214-4C  
8214-4C  
8214-4C  
8214-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 2-ハロアセチルチオフエン類の製造法

⑯ 特願 昭59-279429

⑰ 出願 昭59(1984)12月26日

⑱ 発明者 加藤 邦興 明石市魚住町西岡714-1

⑲ 発明者 河村 昌男 明石市東朝霧丘18-10

⑳ 発明者 五田 博 姫路市飾磨区今在家1044

㉑ 発明者 金沢 正 加古川市志方町細工所497-2

㉒ 出願人 製鉄化学工業株式会社 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

明細書

1. 発明の名称

2-ハロアセチルチオフエン類の製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 (I)

(ここにRは水素原子またはハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、ニトロ基、カルボキシル基、置換フェニル基を示す。)で表わされる2-アセチルチオフエン類を低級アルコール中でハロゲン化することを特徴とする。

一般式 (II)

(ここにRは水素原子またはハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、ニトロ基、カルボキシル基、置換フェニル基、XはCl, Br, Iを示す。)で表わされる2-ハロアセチルチオフエン類の製造法。

(2) 低級アルコールがメタノールである特許請求の範囲 (1)記載の方法。

(3) ハロゲン化したのち水を添加する特許請求の範囲 (1)記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

[発明の目的]

(産業上の利用分野)

本発明は、2-ハロアセチルチオフエン類の製造に関するものである。

2-ハロアセチルチオフエン類、たとえば5-ブロモアセチル-2-チオフエンカルボン酸は、医薬、農薬等の中間原料として有用な物質である。

(従来の技術)

2-ハロアセチルチオフエン類を製造する方法として、従来、一般に2-アセチルチオフエン類を酸性溶媒、特に酢酸中でハロゲン化する方法(日化誌 77 804-9 (1956))、あるいは鉄等の触媒を用い、不活性溶媒、たとえば四塩化炭素を溶媒としてハロゲン化する方法(J. Am. Chem. Soc.

70 686 (1948) 等が知られている。

(発明が解決しようとする問題点)

従来法による前記した反応は、

(1) 副生成物としてかなりの量の2-ジハロアセチルチオフェン類が生成し、低収率である。

(2) 副生成物との分離が困難である。

(3) 前者に示された反応では、反応温度が高く反応後、目的反応物の収率を維持しながら酢酸を除去することが困難であり、後者は触媒の分離除去等に問題があり、いずれも工業的に有利な方法とはいえない。

本発明は上記した従来法の欠点を排除して、反応を容易に促進し、反応後の分離が簡単で、かつ安価な低級アルコールを溶媒として用い、2-アセチルチオフェン類をハロゲン化し、高収率で2-ハロアセチルチオフェン類を工業的に製造する方法を提供するものである。

[発明の構成]

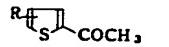
(問題を解決するための手段)

アセチル-5-クロロチオフェン、2-アセチル-5-ヨードチオフェン、2-アセチル-5-ブロモチオフェン、5-アセチル-2-チオフェンカルボン酸、5-アセチル-2-フェニルチオフェン、5-アセチル-2-P-トルイルチオフェン、5-アセチル-2-P-クロロフェニルチオフェン、2-アセチル-4-ニトロチオフェン、2-アセチル-5-メチルチオフェン、2-アセチル-3-メチルチオフェン、2-アセチル-5-エチルチオフェン、2-アセチル-5-ローブチルチオフェン等がある。

ハロゲン化に際して使用する低級アルコールは原料の2-アセチルチオフェン類を溶解するものであれば、いずれも使用出来、その例としては、メタノール、エタノール、イソブロパノール、ニアブタノール等があげられる。中でもメタノールは取扱い上からびに経済的な見地から有利に使用される。ハロゲン化に際し、ハロゲンの使用量は2-アセチルチオフェン類に対して毎モルが良く、

特開昭61-152677 (2)

本発明の要旨は、一般式(I)

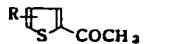


[ここにRは水素原子またはハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、ニトロ基、カルボキシル基、置換フェニル基(1個のハロゲンまたは低級アルキル基で置換されたフェニル基をいう。)を示す。]で表わされる2-アセチルチオフェン類を低級アルコール中でハロゲン化し、一般式(II)



[ここにRは一般式(I)で示したRと同じ、XはCl、Br、Iを示す。]で表わされる2-ハロアセチルチオフェン類を製造する方法である。

本発明の原料として用いる一般式(I)

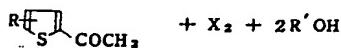


[ここにRは前記したとおりである。]で表わされる2-アセチルチオフェン類を例示すると、2-アセチルチオフェン、2

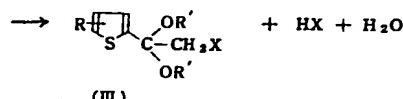
ことさら過剰に加える必要はない。また、ハロゲン化の際の反応温度は20～90℃、望ましくは30～50℃の範囲で行なうと好結果が得られる。温度が低すぎると原料が溶解せず、反応速度がおそく、また逆に温度が高すぎると不均化反応を起こし、副生物が生成するため収率が低下する。

(作用)

本発明の反応機構は詳かではないが、下記のとおりであると推定される。



(I)



(III)



(II)

すなわち、2-アセチルチオフエン類(I)を低級アルコール中でハロゲン化すると一般式(III)

(ここにRは前記一般式(I)のRと同じ、RはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、XはCl, Br, Iを示す。)で表わされる2-ハロアセチルチオフエンジアルキルケタール類が生成し、これが反応中に生成するハロゲン酸の触媒作用により加水分解し、高収率で2-ハロアセチルチオフエン類が得られると考えられる。

従ってハロゲン化反応後、加水分解を促進するために水を添加することが望ましい。

#### (実施例)

本発明の具体的な実施例について以下に示す。

#### 実施例1

2-アセチル-5-クロロチオフエン 16.05 g (0.1モル)をメタノール 180 g に溶解したのち、30～40℃の温度にて臭素 16.0 g (0.1モル)を1時間かけて滴下した。さらに10分間攪拌したのち、水 80 g を添加し、室温で30分間攪拌し

一チオフエンカルボン酸 22.7 g (融点 144～146℃)を得た。収率は 9.12% であった。

#### (効果)

本発明の方法で2-ハロアセチルチオフエン類を製造すれば副生物である2-ジハロアセチルチオフエン類の生成が少なく、高い収率で目的物を取得することが出来る。

特開昭61-152677(3)

た。

その後 50℃ 以下に保持して一部メタノール、水を留去し、析出した結晶を分離、水洗、乾燥して淡黄色の2-ブロモアセチル-5-クロロチオフエン 22.5 g (融点 72～73℃)を得た。収率は 9.39% であった。

#### 実施例 2～10

表-1に示した出発原料とハロゲン化剤を用いた以外は、実施例1と同様の操作を行ない、得られた結果を実施例2～10として表-1に示した。

#### 実施例 11

5-アセチル-2-チオフエンカルボン酸 17.0 g (0.1モル)をイソプロパノール 180 g に溶解したのち、30～40℃にて臭素 16.0 g (0.1モル)を1時間かけて滴下した。さらに、10分間攪拌したのち、水 80 g を添加し、室温で30分間攪拌した。その後 50℃ 以下で一部イソプロパノールおよび水を留去し、析出した結晶を分離、水洗、乾燥して淡黄色の5-ブロモアセチル-2-

実施例 番号	原 料	ハロゲン化剤	生 成 物	融 点(℃) 取率(%)
2	2-アセチルチオフエン	塩素	2-クロロアセチルチオフエン	47～48 9.35
3	"	臭素	*1油状 *1(b)143-145	9.23
4	2-アセチル-5-ブロモチオフエン	"	2-ブロモ-5-ブロモアセチルチオフエン	90～92 9.36
5	2-アセチル-5-メチルチオフエン	"	2-ブロモアセチル-5-メチルチオフエン	*1油状 *2(b)159-161 9.31
6	2-アセチル-4-ニトロチオフエン	"	2-ブロモアセチル-4-ニトロチオフエン	106～108 9.24
7	5-アセチル-2-フェニルチオフエン	"	5-ブロモアセチル-2-フェニルチオフエン	115～116 9.62
8	5-アセチル-2-トリフルオロチオフエン	"	5-ブロモアセチル-2-トリフルオロチオフエン	127～128 9.65
9	5-アセチル-2-オクチルチオフエン	"	5-ブロモアセチル-2-オクチルチオフエン	134～135 9.55
10	5-アセチル-2-チオフエンカルボン酸	"	5-ブロモアセチル-2-チオフエンカルボン酸 *4 9.45	164～166 *5 9.45

表-1

特開昭61-152677(4)

\*<sub>1</sub> 油状生成物は減圧蒸留にて取得した。

\*<sub>2</sub> 全圧 4 Torr の時の沸点

\*<sub>3</sub> 全圧 13 Torr の時の沸点

\*<sub>4</sub> 混合物としての全収率

このうち 5-ブロモアセチル-2-チオフェンカルボン酸の収率 81.5 %

5-ブロモアセチル-2-チオフェンカルボン酸メチルエステルの収率 13 %

出願人 製鉄化学工業株式会社  
代表者 佐々木 浩

平成3.10.22 発行

手続補正書

平成3年7月5日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第279429号

2. 発明の名称

2-ハロアセチルチオフエン類の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 住友精化株式会社

4. 代理人

居所 〒540 大阪市中央区北浜東2番12号

天満八軒家ビル4階

細田・根本国際特許事務所

五〇六(949)0035

氏名 (9583) 弁理士 細田芳徳

居所 同 所

氏名 (9542) 弁理士 根本進



5. 補正命令の日付

自発(「出願審査請求書」と同時提出)

## 6. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」の欄および  
「発明の詳細な説明」の欄

## 7. 補正の内容

(1) 特許請求の範囲を別紙の通りに訂正する。  
(2) 明細書第4頁第10行目、「XはC<sub>2</sub>、B<sub>2</sub>、Iを示す。」を「Xはハロゲン原子を示す。」に訂正する。

(3) 明細書第4頁第12行目、「方法である。」の次行に、「Xで示されるハロゲン原子とは塩素、臭素、ヨウ素等である。フェニル基に置換する低級アルキル基とは炭素数1~4の直鎖または分岐鎖のアルキルであって、メチル、エチル、ブロピル、ブチル等が例示される。」を加入する。

(4) 明細書第5頁第14行目、「いずれも使用出来、その例としては」を「いずれも使用出来、通常C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルコールが用いられ、その例としては」に訂正する。

(5) 明細書第5頁第18行目、「ハロゲンの使用量は」を「ハロゲンとしては塩素、臭素、ヨウ

素等が用いられ、その使用量は」に訂正する。

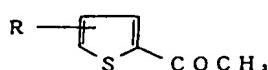
(6) 明細書第7頁第4行目、「XはC<sub>2</sub>、B<sub>2</sub>、Iを示す。」を「Xはハロゲン原子を示す。」に訂正する。

(7) 明細書第7頁第11行目、「ことが望ましい。」の後に「加水分解に際し、添加使用される水の量は原料の2-アセチルチオフェン類に対し、1~100倍モルが適量である。1倍モルより少ない量では加水分解が完全に行われず、また100倍モルよりも多くを添加してもそれに見合う効果は得られず、容積効率が悪くなるため好ましくない。」を加入する。

平成 3.10.22 発行

2. 特許請求の範囲

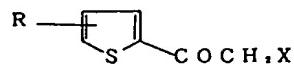
(1) 一般式 (I)



(ここにRは水素原子またはハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、ニトロ基、カルボキシル基、置換フェニル基を示す)  
で表わされる2-アセチルチオフェン類を低級アルコール中でハロゲン化することを特徴とする一般式 (II)

造法。

- (2) 低級アルコールがメタノールである特許請求の範囲(I)記載の方法。
- (3) ハロゲン化したのち水を添加する特許請求の範囲(I)記載の方法。



(ここにRは一般式 (I) で示したRと同じ、Xはハロゲン原子を示す)  
で表わされる2-ハロアセチルチオフェン類の製